

Premalign Mide Lezyonları

Özgür HARMANCI, Murat KORKMAZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Mide adenokanserleri 1960'lerden beri Lauren sınıflaması temel alınarak "intestinal" ve "diffüz" tip olarak başlıca iki histolojik başlıkta sınıflandırılmaktadır. Diffüz mide kanserinde hücreler arasında interselüler bağlantılar olmadığından glandüler yapılar izlenmez ve bu nedenle diffüz tipte kitle ve infiltrasyon yapma eğilimindedir. Ayrıca familial olan tiplerinde E-cadherin adı verilen interselüler adhezyon molekülünde mutasyonlar söz konusudur. İntestinal tipteki adenokanserler diffüz tipe göre daha klasik formdaki mide kanseri tipidir ve en sık görülen formdur.

Mide kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde en uygun ortam atrofik gastrit ve intestinal metaplazi (İM) zemininde olmaktadır. Bu yazıda, en güncel bilgiler ışığında intestinal tipteki adenokanserlerin öncül-premalign lezyonlarının özellikleri ve klinik yaklaşımdaki son durum tartışılacaktır.

KRONİK GASTRİT

Kronik gastritin en sık iki nedeni arasında *H. pylori* (HP) gastriti ve otoimmün gastrit sayılabilir. Birbirinden farklı etiyolojiler olsalar da sonuçta atrofik gastrite yol açan kronik gastrit tablosuna neden olmaları premalign lezyon olarak kabul edilmeleri için yeterli görülür. Histopatolojik olarak lamina propria'da genişlemeye yol açan lenfoplazmositer tipte mononükleer hücreli infiltrasyon zemini (nötrofilik infiltrasyon varlığı aktivite derecesini belirleyen bulgudur) tipik görünümüdür.

İncelemede inter-observer ve intra-observer farklılıklar çok olduğu için objektif ve standart bir histopatolojik derecelendirme ve evrelendirme için Houston güncellemesi yapılmış olan Sydney sınıflaması kullanılması önerilir (1). Ayrıca "Operative Link on Gastritis Assessment" (OLGA) adı verilen evrelendirme sistemi de kronisite derecelendirmesi için kullanılmaktadır (2).

Kronik HP Gastriti

Her ne kadar Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından HP 1. sınıf kanserojen kabul edilse de, HP gastriti olan popülasyonun sadece %1-3 kadarı mide kanseri riski altındadır. Bu da genetik, kişisel ve çevresel faktörlerin yüksek derecede ek rol oynadıklarını göstermektedir (3). Kronik HP gastriti hem diffüz hem de intestinal tipte mide kanserleri için risk faktörüdür, ancak diffüz tipte premalign lezyon izlenmezken, intestinal tipte klasik atrofi-metaplazi-displazi ilerlemesi görülür (4).

Otoimmün Gastrit

Tüm kronik gastritlerin %5'ini oluşturmaktadır. İmmün ilişkili oksintik mukoza kaybı ve pariyetal hücre kaybı ile karakterize olan bu durumda pernisiyöz anemi gelişirse mide kanseri riski 3 kat artmaktadır (3).

ATROFİK GASTRİT

Pariyetal ve esas (chief) hücrelerin kaybı ile karakterize, genelde diffüz glandüler epitel kaybının görüldüğü bir patolojidir.

Midede asit üretiminin azalması ile yükselen pH ile midede bakteriyel kolonizasyon olmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi nedeni ile genotoksik nitrozaminler ortaya çıkarak uzun vadede kanser nedeni olmaktadır. Atrofi ile erken dönemde lamina propria fibrozisi ile sonuçlanan glandüler kayıp izlenirken, geç dönemde bu glandüler kayıp yerini metaplastik epitele bırakır. *HP* ile ilişkili kronik gastrit zemininde gelişen atrofik gastrit antrum yerleşimlidir. Otoimmün kronik gastrit daha çok proksimalde bu duruma yol açar. Antrumda yerleşik olan antral atrofinin zamanla multifokal atrofik gastrit haline dönüşerek ilerleme gösterdiği kabul edilmektedir (3).

METAPLAZİ

Kronik gastrit ile kronikleşen hasar zamanla metaplastik epitel halini almaktadır. Midede metaplazi ilk olarak oksintik ve antrum mukozasının birleşme yerinde, yani incisura angularis üzerinde ortaya çıkmaktadır. Burada ilerleme gösteren multifokal metaplastik adacıklar birleşme eğilimi gösterir ve proksimal mideye ilerler. Bu ilerleme neticesinde mide asit sekresyonu azalır ve kanda pepsinojen-1 ve gastrin-17 seviyeleri azalmaya başlar.

Potansiyel olarak midede sıklıkla iki tipte metaplazi izlenir;

1. SPEM (spasmolytic-polypeptide expressing metaplasia)

Derin antral gland morfolojisindeki bu metaplazi tipinde esas olarak eskiden spasmolytic-peptide olarak bilinen trefol faktör-2 (TFF) ve MUC6 tipi musin ekspresyonu tipiktir. Patoloji raporlarında sıklıkla “psödopilorik metaplazi, mukus metaplazisi veya antralize oksintik mukoza” isimleri ile adlandırılan SPEM, tipik olarak antral gland kökenli olmasına karşın G-hücrelerinden yoksundur (5).

En sık *HP* ilişkili antral gastritte izlense de oksintik mukoza da otoimmün atrofik gastritte de görülebilir (3). Günümüzde rutin histopatolojik inceleme raporlarında henüz rastlanmayan bu metaplazi tipi, ileride midenin premalign lezyonları açısından önemli bir başlık olmaya adaydır.

2. İntestinal metaplazi

Demir diamin-alcian blue boyanması ile elde edilen musin alt tiplerine göre tanımlanmış olan Filipe sınıflamasına göre 3 tipi mevcuttur (6).

- Tip-1 İM:** Komplet veya ince barsak tipi İM olarak da bilinen bu tipte Paneth hücreleri, sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri ve fırçamsı kenar içeren enterositler izlenir. En sık görülen İM formudur ve en çok ülser-kronik gastrit gibi benign durumlara eşlik etmektedir.
- Tip-2 İM:** İnkomplet veya kolonik tip İM olarak bilinir. Farklı diferensiyasyon dereceleri gösteren kolumnar tipte epitel varlığı ile tipiktir. Absorptif hücrelerden eksik olan bu İM tipinde esas olarak nötral ve asit sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri görülebilir.
- Tip-3 İM:** İntermediate hücrelerden salgılanan asit sulfomüsin ile karakterizedir ve malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen İM tipidir.

Rutin olarak tiplendirilmesi genelde yapılmayan İM’de tip-1 ile tip-3 arasında bazı yayınlarda malignite riskinin farklı olduğu vurgulansa da bu durumu net olarak ortaya koyacak çalışma eksikliği mevcuttur. Bu kanıt eksikliği nedeniyle histopatolojik incelemelerde genellikle rutin olarak Filipe alt tiplendirilmesi yapılmamaktadır.

DİSPLAZİ

Kanserden bir önceki aşama olan displazi, esas olarak teşhis edilmesi ve histopatolojik evreleme-dereceleme konuları nedeniyle önemli bir başlıktır. Histopatolojik olarak metaplaziden büyük, disorganize yerleşimli ve hiperkromatik nükleus ile kolayca ayrılan mide displazisi; düşük dereceli displazi (DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD) olarak ikiye ayrılabilir ve sırası ile %1-23 ile %60-85 oranında kümülatif olarak kanserleşme riskine sahiptir. Ayrıca YDD olan hastalarda yüksek olasılıkla eş zamanlı invaziv karsinom odakları saptanmaktadır (7). Displazinin tanımlanması, takibinin yapılmasında ve histopatolojik anlamda ortak dil kullanılması adına Viyana, Padova, WHO ve Japon sınıflamaları yapılmıştır. 2010 yılında önerilmiş olan WHO sınıflaması (Tablo 1) Japon ve Batı sınıflamasını birleştirici özelliklere sahiptir ve kullanılması Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti (ESGE) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından teşvik edilmektedir (8).

Düşük dereceli displazinin kalıcı olması ve YDD’ye dönüşmesinin kümülatif riski sırası ile %20-50 ve %1-10 arasındadır. Genellikle endoskopik ve histopatolojik takiplerde %40-75 oranında kendiliğinden regresyona uğrayarak kaybolmaktadır (3). Bu nedenle özellikle endoskopik incelemede >2 cm’den büyük ve basık-düz özellik taşıyan lezyonların

Tablo 1. WHO sınıflaması (ESGE kılavuzundan adapte edilmiştir) (8)

Mide epitelyal neoplazisi-displazisi için WHO sınıflaması	Özellikler
Intraepitelyal neoplazi (displazi) negatif	Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi
Intraepitelyal neoplazi (displazi) tanımsız	İnflamasyonun eşlik ettiği reaktif veya rejeneratif atipinin olduğu durumlar
Intraepitelyal neoplazi (displazi) a. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi) b. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi)	Lamina propria invazyon olmadan kısıtlı displazi örneklerinde displazinin düşük veya yüksek dereceli olduğu durumlar
Intramukozal invaziv neoplazi/intramukozal karsinom	Lamina propria invazyonu olan neoplazi
İnvaziv neoplazi-karsinom	Karsinom

endoskopik olarak agresif şekilde tedavi edilmeleri önerilir (9, 10). YDD çok daha riskli bir lezyondur. Endoskopik takipte tüm YDD lezyonlarının %25'inin 1 yıl içerisinde invaziv neoplazi haline ilerlediği göz önüne alındığında bu lezyonlara en az mukozal rezeksiyon yapılarak müdahale edilmesi önerilebilir (8, 11).

TARAMA PROGRAMLARI

Gastrik kanser insidansının yüksek olduğu Japonya, Venezuela, Çin gibi bazı ülkelerde yıllık kitlesel tarama programları uygulanmaktadır. Fakat insidansın düşük olduğu diğer coğrafyalarda maliyet etkin olmadığı düşünülür. Örneğin Japonya'da 40 yaş üzeri bireylerde tarama olarak baryumlu grafiler yapılmakta, şüpheli bireylerde üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopi uygulanmaktadır. Kore'de ise 2 yılda bir üst GİS endoskopi veya kontrastlı incelemeler önerilmektedir (12, 13).

Serum pepsinojen düzeyi kitlesel taramalarda kullanılabilir bir yardımcı yöntem olabilir. İnflamasyon varlığında serum pepsinojen I ve II düzeyleri artarken, atrofi varlığında ve şiddetlendikçe pepsinojen II düzeyleri artarken, pepsinojen I düzeyleri azalır (14).

Serum trefoil faktör 3 (TFF3); ince-kalın barsak goblet hücrelerinden, gastrik intestinal metaplaziden salgılanan bir moleküldür ve pepsinojenden daha duyarlı bir gastrik kanser belirteci olabilir. Fakat daha kesin şeyler söyleyebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Helicobacter pylori eradikasyonunun primer profilaksi olarak kullanılmasının etkin olduğuna dair veriler hızla çoğalmaktadır. Çin'den yapılan bir çalışmada 1630 sağlıklı *HP* taşıyıcısı alınmış, bunların 988'inde prekanseröz lezyonların olmadığı belirlenmiştir. *HP* eradikasyonu sonrası 7,5 yıl takip

edilmiş. Toplam 18 vakada kanser geliştiği, bu rakamın ortalamadan farklı olmamakla beraber özellikle prekanseröz lezyonları olmayan grupta risk azalmasının daha belirgin olduğu söylenmiştir (15).

Bazı özel hasta grupları hakkında tarama ile ilgili öneriler standardize edilememiştir. Fakat genel yaklaşım bu kişilerde gastrik kanser riski artmıştır ve bu hastalar bu açıdan gözlem-takip altında tutulmalıdır. Bu alt gruplar arasında; yaşlı atrofik gastriti veya pernisiyöz anemisi olanlar, parsiyel gastrektomi öyküsü olanlar, sporadik gastrik adenomu olanlar, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) veya herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) öyküsü olanlar sayılabilir.

2006 yılında Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti'nin (ASGE) önerilerine göre (16); adenomatöz gastrik polipler malign dönüşüm riski taşıdığı için tamamen çıkarılmalıdır. Eğer tamamen çıkarılamıyorsa biyopsi yapılmalı, adenomatöz veya displazik doku tespit edilirse cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Çok sayıda polip varsa en büyüğü çıkarılmalı veya biyopsi alınmalı ve elde edilen sonuçlar diğer polipleri de kapsamalıdır. Polipektomi sonrası 1. yılda kontrol endoskopi yapılması uygundur, sonuçlar negatifse tekrar endoskopilerin 3-5 yıldan önce yapılmasına gerek yoktur.

Pernisiyöz anemi ve gastrik karsinoidlerin surveyansı ile ilgili veriler yetersizdir, bu konuda kesin bir öneri yoktur, hasta bazında bireysel karar vermek gerekir.

Peptik ülser nedeniye gastrektomi yapılan hastalarda rutin endoskopik surveyans ile ilgili bilgiler yetersizdir, eğer surveyans planlanıyorsa cerrahiden 15-20 yıl sonra başlanmalı, çoklu biyopsiler ile takip yapılmalıdır.

HNPCC için mide ve ince barsak kanseri riski arttığı için kolon polipleri tanısı konduğunda veya 30 yaşından önce hem

ön hem yan görüşlü endoskoplarla surveyans yapılmalıdır. Sonuç temiz çıkarsa 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

ASGE kılavuzunda intestinal metaplazi ve atrofi ile ilgili verilerin surveyans stratejilerini belirlemek için yetersiz olduğu söylenmektedir.

2012 yılında ESGE Kılavuz Önerileri de aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır (8);

- 1.1. Kronik atrofik gastrit ve/veya İM lezyonları olan hastalarda mide kanseri riski artmış kabul edilmelidir.
- 1.2. Kronik atrofik gastrit ve/veya İM lezyonları olan hastalarda takip ve tedavide tedavi ve hasta bakım son noktaları olarak YDD ve invaziv neoplazi kabul edilmelidir.
- 1.3. Endoskopik olarak görünür şekilde YDD ve invaziv neoplazi olan hastalar uygun şekilde evrenmeli ve tedavi edilmelidir.
- 1.4. Konvansiyonel ışık endoskopi ile premalign mide lezyonlarının tanısı ve ayrımı yetersiz olabilir.
- 1.5. Magnifiye kromoendoskopi, magnifiye özellik olsun olmasın narrow band imaging ile premalign mide lezyonları daha iyi teşhis – takip edilebilir.
- 1.6. Bu bağlamda rutin tanısal üst GİS endoskopinin parçası olarak mide biyopsileri alınmalıdır.
- 1.7. Atrofik gastrit ve İM bilinen hastalarda takipte mutlaka küçük-büyük kurvatur ve antrum-korpus olmak üzere 4 biyopsi alınmalı ve ayrı şişelerde değerlendirilmelidir. Gerekirse inceleme neticesinde şüphelenilen bölgelerden de “hedeflenmiş” biyopsiler alınmalıdır.
- 1.8. OLGA-OLGIM gibi derecelendirme-evreleme sistemleri kullanılarak malignite ilerleme riski değerlendirilmelidir.
- 1.9. Non-invaziv değerlendirme yöntemi olarak serum pepsinojen düzeyi kullanılarak ekstsansif atrofik gastrit varlığı öngörülebilir.
- 1.10. Düşük pepsinojen sonucu olan hastalarda risk belirlemek adına non-invaziv *HP* testleri yapılabilir.
- 1.11. Premalign durumların takibinde aile öyküsü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

- 1.12. Pek çok çalışmada yaş, cinsiyet, *HP* virülans faktörleri ve hastanın genetik özellikleri gibi etken malignite gelişimi ile ilişkili olsa da, tanı-takip amaçlı olarak klinik kullanım için bu etkenlerin değerlendirilmesi önerilmemektedir.
- 1.13. Endoskopik olarak tanımlanamayan bir lezyonda DDD saptanan hastada 1 yıl sonra kontrol önerilirken, endoskopik olarak tanımlanan bir lezyonda DDD saptanırsa endoskopik rezeksiyon ile çıkarılması düşünülmelidir.
- 1.14. Endoskopik olarak tanımlanamayan bir lezyonda YDD saptanan hastada 6 ay-1 yıl sonra kontrol önerilir.
- 1.15. Yaygın atrofi ve/veya İM olan hastalara (antrum ve korpus) endoskopik takip teklif edilmelidir.
- 1.16. Yaygın atrofi ve/veya İM olan hastalara (antrum ve korpus) endoskopik takip 3 yılda bir yapılmalıdır.
- 1.17. Antrumda lokalize atrofi ve/veya İM olan hastalara takip konusunda yeterli kanıt mevcut değildir.
- 1.18. *HP* eradikasyonu ile non-atrofik kronik gastrit iyileşir ve atrofik gastrit de parsiyel olarak düzelebilir.
- 1.19. İM olan hastalarda *HP* eradikasyonu ile İM geriye dönüşümü olmaz ancak neoplastik progresyon duraksar, bu nedenle İM olanlarda *HP* eradikasyonu önerilir.
- 1.20. Neoplazi nedeni ile endoskopik-cerrahi girişim yapılan hastalara *HP* eradikasyonu önerilir.
- 1.21. Neoplastik sürecin durdurulması amacı ile COX-2 inhibitörleri desteklenmemektedir.
- 1.22. Askorbik asit ve beta karoten gibi anti-oksidan ve gıda katkılarının atrofi/İM prevalansını azalttığı desteklenmemektedir.
- 1.23. Erken gastrik kanserin endoskopik rezeksiyonundan sonra verilen *HP* eradikasyonu maliyet-etkin bir tedavi yöntemidir.
- 1.24. Tüm dünyadaki durum göz önüne alındığında, premalign lezyonların rutin takibi ile maliyet-etkin bir klinik yaklaşım yapıldığı söylenemez.

KAYNAKLAR

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
2. Rugge M, Genta RM, OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. Gastroenterology 2005;129:1807-8.
3. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am 2013;42:261-84.
4. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998;114:1169-79.
5. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: Time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. Gastroenterology 2010;138:2207-10.
6. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut 1985;26:1319-26.
7. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994;107:1288-96.
8. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012;44:74-94.
9. Kim YJ, Park JC, Kim JH, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. Endoscopy 2010;42:620-6.
10. Kasuga A, Yamamoto Y, Fujisaki J, et al. Clinical characterization of gastric lesions initially diagnosed as low-grade adenomas on forceps biopsy. Dig Endosc 2012;24:331-8.
11. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008;134:945-52.
12. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, et al. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. Br J Cancer 1994;69:1102-5.
13. Yoo KY. Cancer control activities in the Republic of Korea. Jpn J Clin Oncol 2008;38:327-33.
14. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 2006;9:245-53.
15. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al and China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:187-94.
16. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al and Standards of Practice Committee ASGE. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-80.



**WILLIAM SHAKESPEARE
(1564-1616)**

Bir keresinde büyük bilim adamı Einstein'a "Bir mil kaç fittir?" diye sormuşlar. Einstein beynimizi ezberden çok düşünmek için kullanmamız gerektiğine işaret ederek, "Bilmiyorum. Herhangi bir kaynak kitaptan iki dakikada bulabileceğim gerçekte beynimi neden doldurayım ki?" diye cevap vermiş.

"Çaresi olmayan şeyler düşünmeye değmez, ne olmuşsa olmuştur."